

WO0217911

Publication Title:

PARATHYROID HORMONE PRODUCTION INHIBITORS CONTAINING
VITAMIN D3 DERIVATIVES

Abstract:

Abstract of WO0217911

Parathyroid hormone production inhibitors or remedies for parathyroid hyperfunction which contain as the active ingredient vitamin D3 derivatives represented by general formula (1) wherein m is an integer of from 1 to 3; q is an integer of from 0 to 3; r is an integer of from 0 to 3; and X represents carbon or oxygen, provided that $1 \leq q+r \leq 3$. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 3 月 7 日 (07.03.2002)

PCT

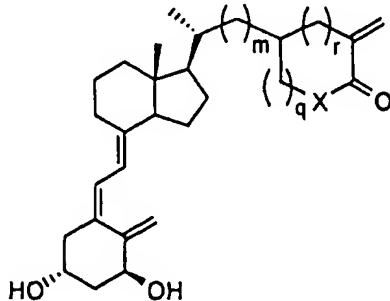
(10) 国際公開番号
WO 02/17911 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/365, 31/593, A61P 5/18, C07D 307/58, C07C 401/00 (74) 代理人: 前田純博(MAEDA, Sumihiro); 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産センター内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/07431
- (22) 国際出願日: 2001 年 8 月 29 日 (29.08.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-260582 2000 年 8 月 30 日 (30.08.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP]; 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石塚誠一 (ISHIZUKA, Seiichi) [JP/JP]. 三浦大志郎 (MIURA, Daishiro) [JP/JP]. 真鍋健次 (MANABE, Kenji) [JP/JP]. 高 清志 (GAO, Qingzhi) [CN/JP]. 十川 亮 (SO-GAWA, Ryo) [JP/JP]. 竹之内一弥 (TAKENOUCHI, Kazuya) [JP/JP]; 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PARATHYROID HORMONE PRODUCTION INHIBITORS CONTAINING VITAMIN D3 DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ビタミンD3誘導体を含有する副甲状腺ホルモン産生抑制剤

(57) Abstract: Parathyroid hormone production inhibitors or remedies for parathyroid hyperfunction which contain as the active ingredient vitamin D₃ derivatives represented by general formula (1) wherein m is an integer of from 1 to 3; q is an integer of from 0 to 3; r is an integer of from 0 to 3; and X represents carbon or oxygen, provided that 1 ≤ q+r ≤ 3.



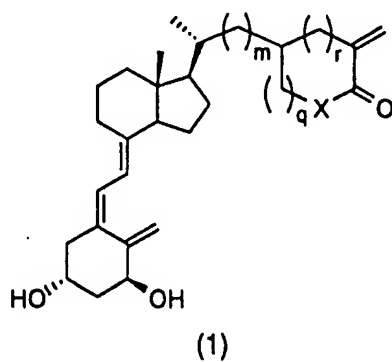
(1)

WO 02/17911 A1

[続葉有]

(57) 要約:

下記一般式 (1)、



〔式中、 m は1から3の整数を表し、 q は0から3の整数を表し、 r は0から3の整数を表し、 X は炭素原子または酸素原子を表す。ただし、 $1 \leq q + r \leq 3$ である。〕

で表されるビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する副甲状腺ホルモン産生抑制剤または副甲状腺機能亢進症治療剤。

明 細 書

ビタミンD₃誘導体を含有する副甲状腺ホルモン産生抑制剤

5 技術分野

本発明は、ビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する副甲状腺ホルモン（以下、「PTH」という。）産生抑制剤に関する。さらに本発明は、ビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する副甲状腺機能亢進症治療剤に関する。

10 背景技術

- PTHは84個のアミノ酸からなるポリペプチドであり、主な標的臓器として骨、軟骨、および腎があげられる。PTHは標的細胞のレセプターに結合した後、細胞内サイクリックアデノシンモノホスフェート（cAMP）の産生促進、細胞内タンパク質のリン酸化、細胞内へのカルシウム流入、細胞膜リン脂質代謝経路の刺激、細胞内
- 15 酵素の活性化、リソゾーム酵素の分泌等の細胞内外の種々のカスケードを開始させることが知られている。また、PTH遺伝子の発現は、主に活性型ビタミンD₃によって抑制的な調節を受けることが知られている（*Proceedings of the National Academy of Sciences U. S. A.*）、89巻、8097-8101頁、1992年）。
- 20 PTHの生体内での産生量に異常が生じると、種々の疾患が起こることが知られている。その例として、PTHの異常産生亢進に伴う原発性副甲状腺機能亢進症と二次性副甲状腺機能亢進症がある。

- 原発性副甲状腺機能亢進症は、一つ以上の副甲状腺からのPTH分泌過剰による全身疾患であり、患者の約90%は副甲状腺腫であることが示されている。二次性副甲
- 25 状腺機能亢進症は、慢性腎不全患者における活性型ビタミンD、カルシウム、リンの

代謝障害の結果、増殖した副甲状腺が生理的濃度の $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 に対して抵抗性を示し、さらに過形成が進行してPTHが過剰に分泌されることにより発症する疾患である。過剰なPTHにより骨吸収が亢進するため、多くの症例で骨痛や関節痛が認められる。また、高カルシウム血症や高リン血症に伴う軟部組織や動脈壁の異所性石灰化など骨以外の症状を呈することがある。

近年、二次性副甲状腺機能亢進症の発生機序や、副甲状腺の病態生理が徐々に解明されつつあり、治療法にも反映されつつある。二次性副甲状腺機能亢進症の発生機序としては、トレードオフ理論、腎臓におけるビタミンDの活性化障害、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 に対する抵抗性、カルシウムに対する感受性の異常、および

10 よびリンの直接作用などが考えられる。

これらの要因の中で最も重要な点は、腎臓機能の低下によるリンの蓄積により、尿細管へのリンの負荷量が増加し、 1α 位水酸化酵素の活性が阻害されることである。腎臓機能の低下が続くと血清中 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 濃度が低下し、小腸らのカルシウム吸収障害、腎臓からのリンの排泄低下に伴う高リン血症により、

15 低カルシウム血症の状態になる。低カルシウム血症が続くとPTH分泌が亢進し、二次性副甲状腺機能亢進症が進展するものと考えられる。

したがって、二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬としては、副甲状腺からのPTH分泌を抑制する化合物、または副甲状腺細胞増殖抑制作用を有する化合物の投与、または副甲状腺細胞で低下が確認されている $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 受容体やカルシウムセンシング受容体を増加させる薬剤の投与が好ましい。このような特性を有する化合物として、 1α -ヒドロキシビタミン D_3 や $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 が知られており、二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として投与され、非常に高い有効率を示している。

20

しかしながら、このような活性型ビタミン D_3 製剤を長期間投与された慢性腎不全患者では、副甲状腺での $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 受容体数が減少し、

25

通常量の活性型ビタミンD₃製剤投与では副甲状腺細胞の増殖やPTHの過分泌を抑制することが困難であった。

これに対してSlatopolskyらは、間歇的に大量の1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃を静脈内投与することにより副甲状腺からのPTH分泌を抑制することに成功した（ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション（J. Clin. Invest.）、74巻、2136-2143頁、1984年）。これが活性型ビタミンDパルス療法である。

本治療法の理論的根拠としては、慢性腎不全患者の副甲状腺で低下した1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃受容体を、活性型ビタミンD₃が増加させること（ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション（J. Clin. Invest.）、86巻、1968-1975頁、1990年）、およびカルシウム・センシング・受容体を増加させること（アメリカン ジャーナル オブ フィジオロジィー（Am. J. Physiol.）、270巻、F454-F460頁、1996年）が示唆されている。

しかしながら、この活性型ビタミンDパルス療法では、大量の1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃製剤を投与するために、高カルシウム血症を起こし易い。そこで、現在では1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃製剤よりもカルシウム代謝活性の弱い1 α -ヒドロキシビタミンD₂製剤（国際出願 WO 96/31215号明細書）、19-ノル-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₂製剤（国際出願 WO 97/02826号明細書）や22-オキサー-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃製剤（特開平3-7231号公報）がビタミンD抵抗性の二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として利用されている。

しかしながら、これらビタミンD₃誘導体のカルシウム代謝活性は1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃と比較すれば弱いものの依然として残っており、PTH産生抑制作用とカルシウム代謝活性の乖離が不十分となる結果、しばしば副作用として高

カルシウム血症を発症する (Nephrol. Dial. Transport 11 巻、121-129頁、1996年)。このため、これらの製剤を用いる治療は副作用発現の面から十分満足できるものとはいえない。したがって、高カルシウム血症を引き起こすことなくPTH分泌を強力に抑制する薬剤が存在すれば、より効果的な治

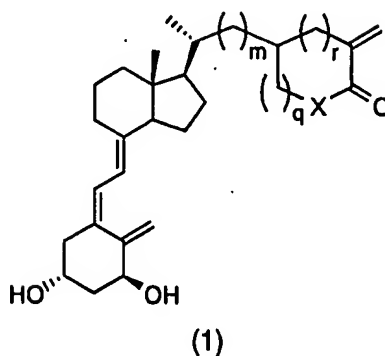
5 療効果が期待できる。

本発明で用いられるビタミンD₃誘導体は、国際公開WO95/33716号明細書や国際公開WO00/24712号明細書に記載の方法によって合成することができる。これらの化合物は、骨吸収阻害活性と骨形成促進活性を有すること (国際公開WO95/33716号明細書) や、好中球浸潤抑制作用を有すること (国際公開W
10 000/24712号明細書) が知られている。さらに、特開平11-35470号公報においては、PTH産生促進作用を有することが記載されている。

発明の開示

したがって、本発明の目的は、血清中カルシウム濃度上昇作用のないPTH産生抑
15 制剤を提供することである。また、本発明の目的は、血清中カルシウム濃度上昇作用のない副甲状腺機能亢進症の治療剤を提供することである。

本発明によれば、本発明の上記目的は、下記一般式 (1)



- 5 [式中、mは1から3の整数を表し、qは0から3の整数を表し、rは0から3の整数を表し、Xは炭素原子または酸素原子を表す。ただし、 $1 \leq q + r \leq 3$ である。]
- で表されるビタミンD₃誘導体を有効成分として含有するPTH産生抑制剤により達成される。さらに、このPTH産生抑制剤をPTH産生亢進に基づく疾患、特に副甲状腺機能亢進症の治療剤として用いることにより達成される。
- 10 ところで、本明細書においては、これらの化合物はビタミンD欠乏動物において、血清中カルシウム濃度に影響を与えることなく、上昇した血中PTH濃度を強力に抑制することを述べている。この結果は、上記の特開平11-35470号公報に記載されているPTH産生促進効果と矛盾するように思われるが、以下のように考えることで矛盾なく説明することができる。
- 15 すなわち、本発明で用いられるビタミンD₃誘導体はアンタゴニスト作用とアゴニスト作用を併せ持っており、特開平11-35470号公報においては、 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃投与の正常マウスを用いた実験系であったため、本発明で用いられるビタミンD₃誘導体はアンタゴニスト作用として作用発現し、PTH産生を促進した。一方、本発明では 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃の存在しな

いビタミンD欠乏動物を用いた実験系であるため、本発明で用いられるビタミンD₃誘導体はアゴニスト作用として作用発現し、PTH産生を抑制したと思われる。

- 副甲状腺機能亢進症の患者においてはビタミンD欠乏動物に類似した生理となっているので、本発明で用いられるビタミンD₃誘導体は副甲状腺機能亢進症の治療剤として有用である。なお、本発明で用いられるビタミンD₃誘導体のアンタゴニスト作用については、特開平11-5787号公報、国際公開WO00/24712号明細書にも記載されている。

発明を実施するための最良の形態

- 10 本発明で用いられる上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体のうち、mは1または2が好ましい。またm、q、r、Xの組み合わせとしては表1記載の化合物が好ましく、この中でも特に化合物No. 11、13、16、21、23、および26が好ましい。なお、表中の化合物において構造中に不斉炭素原子を含有する場合は、特に指定がない限り(S)配置および(R)配置のもの両方を含む。

表 1

| 化合物No. | m | q | r | X |
|--------|---|---|---|------|
| 1 1 | 1 | 0 | 1 | 酸素原子 |
| 1 2 | 1 | 1 | 1 | 酸素原子 |
| 1 3 | 1 | 0 | 1 | 炭素原子 |
| 1 4 | 1 | 0 | 2 | 炭素原子 |
| 1 5 | 1 | 0 | 3 | 炭素原子 |
| 1 6 | 1 | 1 | 0 | 炭素原子 |
| 1 7 | 1 | 2 | 0 | 炭素原子 |
| 1 8 | 1 | 3 | 0 | 炭素原子 |
| 2 1 | 2 | 0 | 1 | 酸素原子 |
| 2 2 | 2 | 1 | 1 | 酸素原子 |
| 2 3 | 2 | 0 | 1 | 炭素原子 |
| 2 4 | 2 | 0 | 2 | 炭素原子 |
| 2 5 | 2 | 0 | 3 | 炭素原子 |
| 2 6 | 2 | 1 | 0 | 炭素原子 |
| 2 7 | 2 | 2 | 0 | 炭素原子 |
| 2 8 | 2 | 3 | 0 | 炭素原子 |

一方、副甲状腺機能亢進症としては、例えばPTH産生亢進による原発性あるいは二次性副甲状腺機能亢進症があげられる。

- 5 上記化合物を有効成分として含有するPTH産生抑制剤または副甲状腺機能亢進症の治療剤は、上記化合物を有効成分として、これらを公知の方法により適当な賦形剤等を用いて軟カプセル剤、硬カプセル剤、錠剤、シロップ等の経口剤または注射剤として製剤化することができる。なかでも、PTH産生抑制剤または副甲状腺機能亢進症の治療剤として一日一回または複数回投与する場合には、経口剤として用いること

が好ましい。また、PTH産生抑制剤または副甲状腺機能亢進症の治療剤としてパルス療法を行う場合には、一時的に高濃度の血中濃度を達成できる注射剤が好ましい。

本発明において用いられる液剤用あるいは非経口剤用の賦形剤としては、例えば植物油、鉱物油、白色ワセリン、分岐鎖状の脂肪または油脂、高分子量アルコール等を
5 挙げるができる。これらのなかでも、例えば綿実油、とうもろこし油、ココナツ油、アーモンド油のような植物油、特に中鎖脂肪酸のトリグリセリドが好ましい。

固型剤の賦形剤としては、例えば結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースのようなセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、デキストリン、シクロデキストリン、カゼイン、ラクトース、
10 マンニトール、ゼラチン等が好ましい。

本発明の抑制剤または治療剤中の有効成分量は、それぞれの疾患の状態に応じて決められるが、一般的には0.00004から0.2重量%、好ましくは0.0001から0.1重量%の量で用いられる。

有効成分の投与量も、それぞれの疾患の状態に応じて決められるが、一般的には、
15 0.1から1000 μ g/日/人であり、好ましくは1から100 μ g/日/人程度である。また、投与回数は通常1から3回/日である。このような条件を満足するように製剤を調製することが好ましい。

本発明の有用性は、実施例に具体的に記すように、ビタミンD欠乏状態でPTH分泌が亢進したラットを用いた実験において示された。すなわち、上記式(1)で示されるビタミンD₃誘導体(化合物11(23S異性体))をビタミンD欠乏ラットに
20 投与すると、速やかに血清中PTH濃度が低下することが明らかになった。

また、上記式(1)で示されるビタミンD₃誘導体の血中カルシウム濃度上昇活性は、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃と比較して1/377程度(化合物11(23S異性体))であり、非常に弱いことがわかった。したがって、上記式(1)
25 で示されるビタミンD₃誘導体は、PTH産生抑制作用濃度と血中カルシウム濃度上

昇作用発現濃度との分離が実現されており、従来のビタミンD製剤でみられる高カルシウム血症は発症しない。

以上の結果から、上記式(1)で示されるビタミンD₃誘導体は、PTH産生抑制剤、副甲状腺機能亢進症治療剤として有用である。

5

実施例

(実施例1)

ビタミンD欠乏ラットにおける(23S), 25-デヒドロ-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃-26, 23-ラクトン(化合物No. 11(23S異性体))の

10 PTH産生に対する経時的作用

(1) 4週齢のウィスター系雄性ラットは、日本エスエルシー(SLC、静岡)から購入したものを用いた。動物は、3匹ずつ金網ケージに入れ、動物飼育用ビタミンD欠乏飼料(Ca, 0.0036%; P, 0.3%; Harlan Teklad Research Diet, Madison, WI, U. S. A.)および飲料水

15 (0.4%±0.2ppmの次亜塩素酸塩を処理した井水)を7週間自由摂取させ、温度23±1℃、湿度55±10%の条件下で飼育した。用いた動物数は、1群あたり5匹とした。

(2) 表2に示すように、陰性対照群(群1)には溶媒(5%エタノール/0.1% Triton X-100/生理的食塩水)を、陽性対照群(群2)には1 α , 25-
20 ジヒドロキシビタミンD₃ 0.5 μ g/kgを静脈内投与した。

(3) ビタミンD₃誘導体投与群として、化合物11(23S異性体)投与群(群3)は、50 μ g/kgで静脈内投与した。投与液量は2mL/kgとした。

(4) 投与後4、8、24、48、および72時間後にエーテル麻酔下で腹部下降大動脈より採血し、定法に従って血清を得た後、血清中のPTH濃度およびカルシウム
25 濃度を測定した。PTH濃度の測定は、イムトピックス社製のラットPTH測定用ラ

ジオイムノアッセイ・キットを用い、カルシウム濃度は日立製作所製7070型自動分析装置を用い、OCPC法（アメリカン ジャーナル オブ クリニカル パソロジー（Am. J. Clin. Pathol.）、45巻、290-296頁、1966年）で測定した。

- 5 （5）結果を表2に示す。

表2

ビタミンD欠乏ラットにおける化合物11（23S異性体）投与後の血清中PTH濃度および血清中カルシウム濃度の経時的変化

| 群 | 化合物 | 投与量 (mg/kg) | 時間 (hrs) | PTH濃度 (pg/ml 血清) | 血清中カルシウム (mg/100ml 血清) |
|---|--|----------------|-------------|---------------------|---------------------------|
| 1 | 溶媒（陰性対照） | - | 0 | 512 ± 46 | 4.93 ± 0.12 |
| 2 | 1 α , 25-ジヒドロ キシビタミンD ₃ （陽性対照） | 0.5 | 4 | 458 ± 38 | 5.33 ± 0.09 * |
| | | 0.5 | 8 | 399 ± 2 *** | 6.00 ± 0.17 *** |
| | | 0.5 | 24 | 325 ± 31 *** | 5.87 ± 0.22 *** |
| | | 0.5 | 48 | 488 ± 43 | 5.48 ± 0.15 ** |
| | | 0.5 | 72 | 555 ± 67 | 5.10 ± 0.18 |
| 3 | 化合物11 （23S異性体） | 50 | 4 | 354 ± 65 *** | 5.03 ± 0.13 |
| | | 50 | 8 | 330 ± 72 *** | 5.53 ± 0.12 ** |
| | | 50 | 24 | 319 ± 1 *** | 4.82 ± 0.18 |
| | | 50 | 48 | 436 ± 51 ** | 4.74 ± 0.13 |
| | | 50 | 72 | 528 ± 38 | 4.88 ± 0.20 |
| | 同週令の正常ラット | - | - | 56 ± 17 | 10.21 ± 0.06 |

・実験結果は平均標準誤差（実験数n=5）で示した。

- 5 ・実験データの統計学的有意差検定はDunnett法で行い、それぞれ陰性対照群に対して、* : $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ の有意差を認めた。

これによれば、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 を $0.5\mu g/kg$ で静脈内投与することにより、血清中PTH濃度は $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 投与後4時間ですでに低下が認められ、8時間後および24時間後と徐々に低下し、24時間後に最低値を示した。その後、48時間後および72時間後には徐々にPTH濃度が増加し、72時間後には陰性対照群（群1）と同濃度まで回復した。

このときの血清中カルシウム濃度の経時的変化をみると、PTH濃度の経時的変化と全く逆の推移を示した。すなわち、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 投与後4時間ですでに血清中カルシウム濃度の上昇が認められ、投与8時間後に最大濃度になり、以後72時間後まで徐々に低下し、投与72時間後ではほぼ陰性対照群（群1）と同濃度まで低下した。

一方、化合物11（23S異性体）を、 $50\mu g/kg$ で静脈内投与すると、投与4時間後ですでに血清中PTH濃度は有意に低下し、投与24時間後に最低濃度に到達し、その後徐々に回復して投与72時間後で陰性対照群まで回復した。このときの血清中カルシウム濃度は、化合物11（23S異性体）投与8時間後に一過的に上昇したが、その他の時間では血清中カルシウム濃度は全く変化していなかった。投与後8時間での血清中カルシウム濃度の上昇は化合物11（23S異性体）を $50\mu g/kg$ で投与した結果であって、 $10\mu g/kg$ で静脈内投与したときには全く血清中カルシウム濃度は上昇せず、PTH濃度は有意に低下した。

したがって、化合物11（23S異性体）は、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 と異なって、血清中カルシウム濃度を全く変化させずに血清中PTH濃度を低下させることが明らかにされた。

25 （実施例2）

ビタミンD欠乏ラットにおける、種々の濃度の(23S), 25-デヒドロ-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃-26, 23-ラクトン(化合物No. 11(23S異性体))投与8時間後における血清中PTH濃度および血清中カルシウム濃度の変化

- 5 (1) 使用動物、飼育条件等は実施例1と同様の手順に従って実施した。
- (2) 表3に示すように、陰性対照群(群1)には溶媒(5%エタノール/0.1% Triton X-100/生理的食塩水)を、陽性対照群(群2)には1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃ 0.25 μ g/kgを静脈内投与した。
- (3) ビタミンD₃誘導体投与群として、化合物11(23S異性体)投与群(群
- 10 3)は、2 μ g/kg、10 μ g/kg、および50 μ g/kgで静脈内投与した。
投与液量は2mL/kgとした。
- (4) 投与8時間後にエーテル麻酔下で腹部下降大動脈より採血し、定法に従って血清を得た後、実施例1と同様の手順で血清中のPTH濃度およびカルシウム濃度を測定した。
- 15 (5) 結果を表3に示す。

表3

ビタミンD欠乏ラットにおける、種々の濃度の化合物11（23S異性体）投与8時間後の血清中PTH濃度および血清中カルシウム濃度変化

| 群 | 化合物 | 投与量 (mg/kg) | 時間 (hrs) | PTH濃度 (pg/ml 血清) | 血清中カルシウム (mg/100ml 血清) |
|---|---|----------------|-------------|---------------------|---------------------------|
| 1 | 溶媒（陰性対照） | - | 8 | 546 ± 35 | 4.67 ± 0.23 |
| 2 | 1 α , 25-ジヒドロキシ ビタミンD ₃ （陽性対照） | 0.25 | 8 | 459 ± 14 * | 5.50 ± 0.17 *** |
| 3 | 化合物11 （23S異性体） | 2 | 8 | 488 ± 47 * | 4.52 ± 0.18 |
| | | 10 | 8 | 385 ± 65 *** | 4.45 ± 0.05 |
| | | 50 | 8 | 319 ± 56 *** | 5.10 ± 0.10* |
| | 同週令の正常ラット | - | - | 56 ± 17 | 10.21 ± 0.06 |

・実験結果は平均標準誤差（実験数n=5）で示した。

- 5 ・実験データの統計学的有意差検定はDunnett法で行い、それぞれ陰性対照群に対して、* : $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ の有意差を認めた。

- これによれば、陰性対照群（群1）に対して、化合物11（23S異性体）投与群
 10 （群3）は、 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、および $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ の投与で、用量依存的に血清中PTH濃度を低下させた。1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃も用量依存的に血清中PTH濃度を低下させることが知られており、本実験系においても陽性対照群（群2）である1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃は、 $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ の投与で有意に血清中PTH濃度を低下させた。
- 15 この結果より、化合物11（23S異性体）の血清中PTH濃度低下作用は、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃の約1/12程度と判断された。化合物11（23

S異性体)の特徴は、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 が血清中PTH濃度を低下させるのと同時に血清中カルシウム濃度を上昇させてしまうのに対し、血清中カルシウム濃度を全く上昇させない投与量でPTH産生を強く抑制することである。

5 (実施例3)

ビタミンD欠乏ラットにおける、種々の濃度の(23S), 25-デヒドロ- $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 -26, 23-ラクトン(化合物No. 11(23S異性体))投与8時間後におけるカルシウム代謝活性

(1) 使用動物、飼育条件等は実施例1と同様の手順に従って実施した。

- 10 (2) 表4に示すように、陰性対照群(群1)には溶媒(5%エタノール/0.1% Triton X-100/生理的食塩水)を、陽性対照群(群2)には $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 、および $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与した。

- 15 (3) ビタミン D_3 誘導体投与群として、化合物11(23S異性体)投与群(群3)は、 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 、および $250\mu\text{g}/\text{kg}$ で静脈内投与した。投与液量は $2\text{mL}/\text{kg}$ とした。

(4) 投与8時間後にエーテル麻酔下で腹部下降大動脈より採血し、定法に従って血清を得た後、実施例1と同様の手順で血清中のカルシウム濃度を測定した。ここで示される血清中カルシウム濃度の上昇は、骨吸収活性を示している。

- 20 (5) 投与8時間後にエーテル麻酔下で腹部下降大動脈より採血した後、十二指腸部分を取り出し、アメリカン ジャーナル オブ フィジオロジー (Am. J. Physiology.)、216巻、1351-1359頁、1969年)記載の反転腸管法にて腸管カルシウム吸収活性を測定した。

(6) 結果を表4に示す。

表 4

ビタミンD欠乏ラットにおける、種々の濃度の化合物11（23S異性体）投与8時間後のカルシウム代謝活性

| 群 | 化合物 | 投与量 mg/kg | 時間 (hrs) | 腸管カルシウム吸収 (pg/ml 血清) | 血清中カルシウム (mg/100ml 血清) |
|---|--|--------------|-------------|-------------------------|---------------------------|
| 1 | 溶媒（陰性対照） | | 8 | 1.86 ± 0.08 | 4.73 ± 0.18 |
| 2 | 1 α , 25-ジヒドロ キシビタミンD ₃ （陽性対照） | 0.1 | 8 | 2.66 ± 0.09 *** | 5.30 ± 0.10 ** |
| | | 0.5 | 8 | 3.23 ± 0.24 *** | 5.90 ± 0.40 *** |
| | | 2.5 | 8 | 3.94 ± 0.43 *** | 6.17 ± 0.07 *** |
| 3 | 化合物11 （23S異性体） | 10 | 8 | 1.89 ± 0.04 | 4.63 ± 0.09 |
| | | 50 | 8 | 2.32 ± 0.21 * | 5.43 ± 0.15 ** |
| | | 250 | 8 | 2.53 ± 0.10 *** | 5.63 ± 0.07 *** |

・実験結果は平均標準誤差（実験数n=5）で示した。

- 5 ・実験データの統計学的有意差検定はDunnett法で行い、それぞれ陰性対照群に対して、*：p<0.05、**p:<0.01、***：p<0.001の有意差を認めた。

これによれば、陰性対照群（群1）に対して1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃は、0.1 μ g/kgから2.5 μ g/kgの投与量で、用量依存的に腸管カルシウム吸収促進活性および血清カルシウム濃度上昇活性、すなわち骨吸収促進活性を有することが示された。これに対し、化合物11（23S異性体）投与群（群3）は、10 μ g/kgの投与量では全く活性が認められず、50 μ g/kgから250 μ g/kgの投与で弱いながら用量依存的に腸管カルシウム吸収促進活性および血清中カルシウム濃度上昇活性、すなわち骨吸収促進活性を示した。しかし、その活性強度は1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃に比較すると、それぞれ約1/1400および1/377であった。さらに、化合物11（23S異性体）による活性は、投与後

8時間付近でのみ認められ、投与4時間後および24時間後では全く認められなかった。したがって、化合物11（23S異性体）によるカルシウム代謝活性は、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃と比較すると、非常に弱いことがわかる。

- 5 以上の実施例1、2、および3の結果から、本発明で用いられるビタミンD₃誘導体は、血清中カルシウム濃度を上昇させることなく、副甲状腺におけるPTH合成を抑制し、血清中PTH濃度を速やかに低下させることが明らかになった。このことは、本発明で用いられるビタミンD₃誘導体が、PTH分泌亢進に基づく副甲状腺機能亢進症の治療薬として有用であることを示している。

10

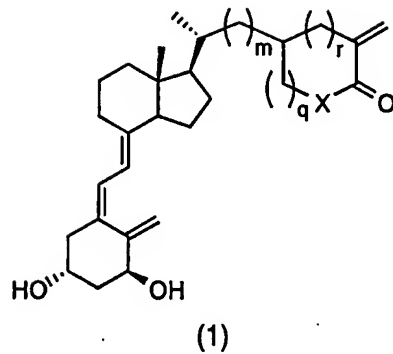
産業上の利用分野

本発明で提供されるビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する薬剤は、PTH産生抑制剤または副甲状腺機能亢進症治療剤として用いることができる。これらのPTH産生抑制剤または副甲状腺機能亢進症治療剤は、例えば経口投与可能な薬剤およ

- 15 びパルス療法における注射剤として用いることができる。

請求の範囲

1. 下記式 (1).



5

[式中、mは1から3の整数を表し、qは0から3の整数を表し、rは0から3の整数を表し、Xは炭素原子または酸素原子を表す。ただし、 $1 \leq q + r \leq 3$ である。]

10 で表されるビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する副甲状腺ホルモン産生抑制剤。

2. 上記式 (1) で表されるビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する副甲状腺機能亢進症治療剤。

15 3. 上記式 (1) において、mが1または2である、請求の範囲第1項に記載の副甲状腺ホルモン産生抑制剤。

4. 上記式 (1) において、mが1または2である、請求の範囲第2項に記載の副甲状腺機能亢進症治療剤。

5. 上記式(1)において、 m が1であり、 q が0であり、 r が1であり、 X が酸素原子である、請求の範囲第1項に記載の副甲状腺ホルモン産生抑制剤。
6. 上記式(1)において、 m が1であり、 q が0であり、 r が1であり、 X が酸素
- 5 原子である、請求の範囲第2項に記載の副甲状腺機能亢進症治療剤。
7. 上記式(1)において、 m が1であり、 q が0であり、 r が1であり、 X が炭素原子である、請求の範囲第1項に記載の副甲状腺ホルモン産生抑制剤。
- 10 8. 上記式(1)において、 m が1であり、 q が0であり、 r が1であり、 X が炭素原子である、請求の範囲第2項に記載の副甲状腺機能亢進症治療剤。
9. 上記式(1)において、 m が2であり、 q が0であり、 r が1であり、 X が酸素原子である、請求の範囲第1項に記載の副甲状腺ホルモン産生抑制剤。
- 15
10. 上記式(1)において、 m が2であり、 q が0であり、 r が1であり、 X が酸素原子である、請求の範囲第2項に記載の副甲状腺機能亢進症治療剤。
11. 上記式(1)において、 m が1であり、 q が1であり、 r が0であり、 X が炭
- 20 素原子である、請求の範囲第1項に記載の副甲状腺ホルモン産生抑制剤。
12. 上記式(1)において、 m が1であり、 q が1であり、 r が0であり、 X が炭素原子である、請求の範囲第2項に記載の副甲状腺機能亢進症治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07431

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/365, 31/593, A61P5/18, C07D307/58, C07C401/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/365, 31/593, C07D307/58, C07C401/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP 11-35470 A (Teijin Limited), 09 February, 1999 (09.02.99), the whole document (Family: none) | 1-12 |
| A | JP 6-25155 A (Kuraray Co., Ltd.), 01 February, 1994 (01.02.94), the whole document (Family: none) | 1-12 |
| A | JP 7-330713 A (Kuraray Co., Ltd.), 19 December, 1995 (19.12.95), the whole document (Family: none) | 1-12 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 October, 2001 (01.10.01)Date of mailing of the international search report
09 October, 2001 (09.10.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' A61K31/365, 31/593, A61P5/18, C07D307/58, C07C401/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' A61K31/365, 31/593, C07D307/58, C07C401/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | J P. 11-35470 A (帝人株式会社) 9. 2月. 1999 (09. 02. 99) 文献全体 (ファミリーなし) | 1-12 |
| A | J P. 6-25155 A (株式会社クラレ) 1. 2月. 1994 (01. 02. 94) 文献全体 (ファミリーなし) | 1-12 |
| A | J P. 7-330713 A (株式会社クラレ) 19. 12月. 1995 (19. 12. 95) 文献全体 (ファミリーなし) | 1-12 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 10. 01

国際調査報告の発送日

09.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492